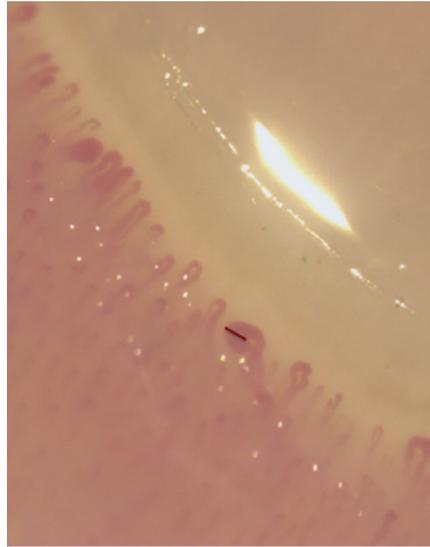




Sindrome di Raynaud



Eruzione delle dita



Megacapillare del letto ungueale



Fibrosi polmonare

Sclerosi sistemica

Alterazioni vascolari precoci, infiammazione e fibrosi progressiva dei tessuti sono i segni della sclerosi sistemica (SSc). Le alterazioni vascolari si possono rilevare precocemente nel decorso della malattia mediante capillaroscopia, distinguendo tra fenomeno di Raynaud primario e secondario (1).

L'endotelina-1 (ET-1), che è sovraespressa negli stadi iniziali e avanzati della malattia, si lega ai recettori per l'endotelina A e B, mediando la patologia vascolare. ET-1 si lega a ETA e media la vasocostrizione e la proliferazione nella SSc, mentre downregola l'ETB ad azione vasodilatatrice. Citochine e chemochine provocano infiammazione, e TGF- β causa infiammazione, ma soprattutto fibrosi. Oltre ai fibroblasti, molte cellule immunitarie innate e adattative sono coinvolte nella patologia, in particolare le cellule dendritiche plasmacitoidi, i monociti, i linfociti T CD4 helper, i linfociti Th17 e i linfociti B. Attualmente, i dati genetici sulla suscettibilità alla SSc mostrano una correlazione con il complesso HLA a seconda dei sottotipi (2).

Gli effetti sull'endotelio e sulle pareti dei vasi sanguigni si manifestano clinicamente nel **fenomeno di Raynaud secondario** in risposta al freddo, come conseguenza della vasocostrizione e con frequente vasodilatazione sovracompensativa.

L'alterazione persistente della perfusione, tipicamente caratterizzata da aree avascolari, megacapillari e perfusione capillare diminuita a livello della piega ungueale, porta ad alterazioni trofiche della punta delle dita, alla perdita di tessuti molli e osso, e alla necrosi «a morso di topo».

Nella cute e nei tessuti molli, l'infiammazione si manifesta con tumefazione, mentre la **fibrosi porta a irrigidimento e contrattura**.

Il ridotto movimento della cute può compromettere severamente l'apertura della bocca. Il coinvolgimento di strutture periarticolari e tendini limita la mobilità delle articolazioni. Sono interessati anche gli organi interni, con malattia polmonare interstiziale e fibrosi del tessuto polmonare che impediscono lo scambio gassoso, fibrosi cardiaca che riduce la contrattilità e il rilassamento del miocardio, e fibrosi del tratto gastrointestinale che causa problemi di motilità e proliferazione batterica. L'infiammazione compromette le funzioni delle ghiandole accessorie nella cute e nella mucosa delle vie respiratorie, del tratto gastrointestinale e del tratto urogenitale.

La forma limitata e la forma diffusa della sclerosi sistemica si distinguono per i segni clinici e il profilo autoanticorpale. In entrambe le forme, la calcificazione della cute e dei tessuti molli può essere importante.

Nella **forma limitata (lcSS)**, le alterazioni cutanee non si estendono prossimalmente dai polsi, e naevi aracniformi sono spesso presenti sulla pelle del viso e dello sbocco toracico, generalmente associati a una **lenta progressione della malattia**. L'ipertensione arteriosa polmonare (**PAH**, dall'inglese pulmonary arterial hypertension) è importante in una minoranza di casi e spesso difficile da gestire. La presenza di anticorpi anti-centromero è associata a lcSS allo stadio iniziale.

Nella **forma diffusa (dcSS)**, l'**interessamento della cute è ampio** e la fibrosi polmonare, così come il coinvolgimento gastrointestinale, sono importanti. Gli **anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl 70)** sono indice della forma diffusa e la loro rilevazione dovrebbe essere seguita da valutazione polmonare. Gli anticorpi anti-RNA polimerasi III, anch'essi specifici per la SSc, sono associati a malattia più severa, rapidamente progressiva, in particolare a crisi ipertensiva renale. È interessante osservare che gli autoanticorpi diretti contro la componente RPC1 della RNA polimerasi III sono stati associati a cancro concomitante (3).

I criteri di classificazione della SSc, specificamente sviluppati per rilevare la malattia allo stadio iniziale, sono basati su ispessimento della pelle di mani e dita,

alterazioni dei capillari della piega ungueale, fenomeno di Raynaud, teleangectasia e profilo anticorpale, con le manifestazioni cliniche efficaci per una diagnosi precoce (4).

Analisi degli autoanticorpi proposte

Anticorpi anti nucleo (immunofluorescenza Hep-2)

1191.10; 45.0 punti EA.

Singola analisi degli autoanticorpi

Anti-topoisomerasi I (Scl 70) (1172.00; 25.2 punti EA), anticorpi Anti-centromero (ACA) (1106.00; 46.8 punti EA) e anticorpi Anti-RNA polimerasi III (1192.00; 46.8 punti EA).

Test multiparametrico

1181.00; 1139.00; 1192.00 (2x); 1193.00 (4x): 260.8 punti EA.

Criteri di classificazione della sclerosi sistemica ACR/EULAR 2013 (4)

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	–	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

* These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in an SSc study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite SSc.

Losanna, maggio 2024

Autori e persone responsabili



Dr. med. Eric Dayer, PD
FMH Medicina interna
FAMH Immunologia



Prof. Dr. med. Paul Hasler
Consulente medico presso MEDISYN SA

References:

- Koenig M. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study and validation of proposed criteria for early systemic sclerosis *Arthritis and Rheum* 2008;58(12):3902-3912.
- Acosta- Herrera M. et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. *Ann Rheum Dis* 2021;0,1-8. Doi:10.1136/annrheumdis-2021-219884
- Joseph C. et al. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Amer* 2020;46;(3):551-555.
- van den Hoogen F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.